



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی میکروامولسیون حاوی فلوکونازول

توسط:

سینا صفی زاده

اساتید راهنما:

دکتر پیام خزائی

دکتر عباس پرداختی

دکتر غلامرضا دهقان

شماره پایان نامه: ۱۰۱۷

مهر ۹۷



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:

Formulation and Physicochemical Evaluation of Fluconazole
Microemulsion

By:

Sina Safizade

Supervisors:

Dr. Payam Khazaeli

Dr. Abbas Pardakhti

Dr. Gholamreza Dehghan

October ۲۰۱۷

Thesis NO: ۱۰۱۷

مقدمه: کاندیدایاز نوعی عفونت قارچی است که توسط نوعی قارچ (مخمر) به نام کاندیدا آلبیکنس ایجاد می شود این قارچ بعضا به شکل غیر بیماری زا در برخی نقاط بدن کلونیزه شده است. این بیماری می تواند پوست، اپیتلیوم واژن و اپیتلیوم دهان را درگیر کند. یکی از راه های درمان عفونت های کاندیدیایی تجویز داروهای آزولی از جمله فلوکونازول است. فلوکونازول با مهار سنتز ارگوسترول در غشا سلول قارچی باعث از بین رفتن سلول قارچی می شود.

با توجه به حلالیت کم داروی فلوکونازول در محیط های آبی و اثر بخشی بالای این دارو بر بهبود عفونت های قارچی و توسعه روز افزون روش های نوین دارو رسانی از جمله میکروامولسیون ها در این پژوهش تهیه میکروامولسیون حاوی فلوکونازول با هدف درمان موضعی کاندیدایاز مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: روش آنالیز فلوکونازول توسط متد UV مورد بررسی و اعتبار سنجی قرار گرفت. سپس حلالیت فلوکونازول در مواد مختلف تشکیل دهنده فرمولاسیون بررسی و مواد با بیشترین قدرت حلالیت و بیشترین سازگاری با بدن بعنوان اجزا تشکیل دهنده فرمولاسیون انتخاب شدند. بر اساس داده های حاصل از نرم افزار فرمولاسیون های میکروامولسیون بدون فلوکونازول سنتز شدند و بر اساس تحلیل اندازه ذره ای و میزان شفافیت فرمولاسیون های ساخته شده فرمولاسیون برتر انتخاب شد و داروی فلوکونازول با غلظت w/w ۱٪ در فرمولاسیون وارد شده و فرمولاسیون نهایی از نظر اندازه ذره ای، شفافیت، pH، ویسکوزیته، پایداری حرارتی و بررسی میکروسکوپ الکترونی (SEM) مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: حداکثر مقدار جذب داروی فلوکونازول در طول موج ۲۱۵ نانومتر قرائت و منحنی کالیبراسیون نمونه های کاری رسم شد. پارامتر های اعتبار سنجی مورد بررسی قرار گرفت. حداکثر حلالیت دارو در IPM و ۸۰ Tween و ۴۰۰ PEG اندازه گیری شد. بر اساس داده های حاصل از طراحی آزمایش، فرمولاسیون با درصد روغن ۱۰٪، سورفکتانت، ۳۵٪ کو سورفکتانت ۱۲٪ و آب ۱۰٪ بعنوان فرمولاسیون برتر انتخاب شد. آنالیز حرارتی (TGA) تا ۱۵۰ درجه سانتی گراد مطلوب گزارش شد pH فرمولاسیون حدود ۶ گزارش شد و بررسی های رئولوژیک حاکی از رفتار غیر نیوتونی از نوع برش نازک شونده فرمولاسیون بودند.

بحث و نتیجه گیری: فرمولاسیون میکروامولسیون حاوی فلوکونازول با کیفیت خوب و پایداری قابل توجه تهیه گردید که این فراورده می تواند بعنوان یک فراورده ضد قارچ موضعی وارد بررسی های بالینی جهت درمان کاندیدیاز پوستی شود.

کلمات کلیدی: فلوکونازول. ضد قارچ. میکروامولسیون

Introduction: Candidiasis is a fungal infection caused by a yeast called *candida albicans*, which has been colonized in some places in the body in a non-pathogenic form. This disease can affect the skin. It affects the vagina and epithelium of the mouth. One of the ways to treat Candida infections is to administer fluconazole. Fluconazole, by inhibiting the synthesis of ergosterol in the fungal cell membrane, causes fungal cell death.

Considering the low solubility of fluconazole in aqueous media and the increasing development of novel drug delivery methods, including microemulsions, in this study, microemulsion containing fluconazole was developed for the purpose of topical candidiasis treatment.

Methods: The method of analysis of fluconazole was evaluated and validated by uv method. The fluconazole solubility in various formulations was then evaluated and the materials with the highest solubility and maximum compatibility with the body were selected as formulation components. Based on the data obtained from the software, drug-free microemulsion formulations were synthesized and based on the particle size analysis and the transparency of the formulations, a superior formulation was selected and the fluconazole drug was loaded at a concentration of one percent w/w in formulation and then the formulation in terms of particle size transparency thermal stability pH the viscosity and scanning of electron microscopy was investigated.

Results: The maximum absorption of fluconazole was red at 215 nm wavelength and the calibration curve was plotted and the validation parameters were evaluated. The maximum drug solubility was reduced to IPM and Tween 80 and PEG 400. Based on the data from the design of the test formulations with 10% oil content, surfactant 35% co-surfactant 12% and water 10% were selected as the preferred formulation. Thermal mass stability was desirable to 150 ° C. The pH formulation

was reported between ٦,٥-٧ and rheological studies indicated that the viscosity of the formulation was non newton shear thinning liquid

Discussion: Microemulsion formulations containing good quality and considerable stability of fluconazole have been prepared which can be used as an antifungal agent in clinical trials for the treatment of skin candidiasis.

Keywords: Fluconazole. Antifungal. Microemulsion



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای سینا صفی زاده دانشجوی داروسازی ورودی ۹۱ به شماره: ۱۰۱۷

تحت عنوان:

"فرمولاسیون و بررسی خواص فیزیوشیمیایی میکرومولسیون حاوی فلوکونازول"

اساتید راهنما:

۱- دکتر پیام خزائی

۲- دکتر عباس پرداخانی

۳- دکتر غلامرضا دهقان

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر مهدی انصاری

۲- دکتر مهدی رضایی فر

۳- دکتر محمدحسن مصطفی پورمحمدی

۴- دکتر امین موسوی آیت الهی -

در تاریخ ۹۷/۰۷/۰۹ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹/۰۰
(با حروف) ۱۹/۰۰ به تصویب رسید.

